**Павлишин Галина Андріївна. Клініко-патогенетичні та морфологічні паралелі перинатальної інфекційної патології у новонароджених та оптимізація лікування : дис... д-ра мед. наук: 14.01.10 / Тернопільський держ. медичний ун-т ім. І.Я.Горбачевського. — Т., 2007. — 430арк. — Бібліогр.: арк. 352-402.**

|  |  |
| --- | --- |
|

|  |
| --- |
| Павлишин Г.А. Клініко-патогенетичні та морфологічні паралелі перинатальної інфекційної патології у новонароджених та оптимізація їх лікування. – Рукопис.Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, 2007.У роботі запропоноване вирішення актуальної науково-практичної проблеми педіатрії – вдосконалення діагностично-лікувальної допомоги новонародженим з перинатальною інфекційною патологією та з порушенням адаптації шляхом впровадження алгоритму діагностики, клініко-лабораторних критеріїв прогнозування та нових підходів до лікування, на підставі створення концепції розвитку патологічного процесу, виявлення клініко-патогенетичних та морфологічних закономірностей з урахуванням особливостей процесів мембранодеструкції, імунологічної реактивності, метаболічної інтоксикації, структурно-функціональних змін лімфоцитів, морфологічного та морфометричного дослідження плаценти та тканин печінки дітей, які померли внаслідок перинатальної інфекційної патології.Розроблені диференційовані моделі багатофакторного прогнозування несприятливих наслідків у новонароджених з порушенням адаптації та у новонароджених з клінічними проявами інфекційної патології з летальним наслідком, що дозволили виділити групи пацієнтів для більш активного впливу на фактори ризику. Розроблений алгоритм клініко-лабораторної та морфологічної діагностики інфекційної патології у новонароджених.Доведено доцільність застосування в комплексному лікуванні новонароджених з інфекційною патологією серотерапії в поєднанні з препаратами метаболічного спрямування, антигомотоксичними засобами. Показано позитивний ефект застосування новонародженим з порушенням адаптації в ранньому неонатальному періоді метаболічної терапії та ентеросорбентів. |

 |
|

|  |
| --- |
| У дисертації здійснено теоретичне узагальнення та запропоноване нове вирішення актуальної наукової проблеми – підвищення ефективності лікувально-профілактичної допомоги новонародженим з порушенням адаптації та з клінічними проявами перинатальної інфекційної патології шляхом розробки і впровадження заходів прогнозування, діагностики й вдосконалення методів лікування виявлених порушень на підставі вивчення клінічного перебігу патологічного процесу, особливостей метаболізму, імунологічної реактивності, антиоксидантного захисту організму та гістологічного і морфометричного дослідження плаценти, тканин печінки. Обгрунтована ефективність модифікованих схем лікування, спрямованих на корекцію порушень ланок метаболічного гомеостазу у даної категорії хворих.1. Встановлено, що предикторами розвитку інфекційного процесу у новонароджених в ранньому неонатальному періоді є гострі респіраторні захворювання та екстрагенітальна патологія під час вагітності, фетоплацентарна недостатність, загроза переривання, брудні навколоплодові води, патологічні пологи, оцінка за шкалою Апгар на 1 та 5 хв нижче 7 балів, необхідність АВС-реанімаційних заходів внаслідок інтранатальної асфіксії, які, впливаючи на виснаження компенсаторних механізмів з порушенням регулювання метаболічного гомеостазу, істотно знижують адаптаційні резерви новонародженого.2. У новонароджених в ранньому неонатальному періоді на фоні несприятливих перинатальних чинників спостерігаються ознаки порушення адаптації з клінічними проявами: неврологічна симптоматика у вигляді підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, вегето-вісцеральних розладів, рухових порушень, періорального і акроціанозу, що об’єктивно характеризує дизадаптаційний синдром легкого ступеня.3. Розвиток інфекційного процесу у новонароджених раннього неонатального періоду супроводжується брадикардією з моменту народження, дихальними розладами з розвитком дихальної недостатності ІІ ст., неврологічною симптоматикою у вигляді синдромів пригнічення, судомного та інтоксикацією, що відображають значне зниження рівня адаптації.4. Предикторами несприятливого наслідку перинатальної інфекційної патології є брадикардія з моменту народження, дихальні розлади з розвитком дихальної недостатності ІІІ ст., синдром пригнічення з розвитком неонатальної коми, менінгіту (менінгоенцефаліту), ураження нирок, набряковий синдром, виникнення таких ускладнень як поліорганна недостатність, ДВЗ синдром, що відображають симптомокомплекс важкої дизадаптації.5. Встановлено диференційований характер змін фетоплацентарного комплексу залежно від рівня адаптаційних можливостей у спостережуваних групах. Високоінформативним діагностичним критерієм глибини пошкодження є індекс фетоплацентарної недостатності, який за умов декомпенсованої форми складає (0,967±0,096) і відповідає несприятливому наслідку перинатальної інфекції, при субкомпенсації – коливається в межах від 0,301 до 0,600, і констатується за умов розвитку перинатальної інфекційної патології, при компенсованій фетоплацентарній недостатності – сягає (0,216±0,047), що спостерігається у новонароджених з порушенням адаптації в ранньому неонатальному періоді.6. Незалежними предикторами несприятливого наслідку у новонароджених є такі інфекції – цитомегаловірусна, токсоплазмова, лістеріозна, бактеріальна та мікст-інфекції (асоціація специфічних збудників та поєднання специфічної й бактеріальної флори).7. Встановлено, що клініко-патологоанатомічними предикторами несприятливого перебігу перинатальної інфекційної патології у новонароджених раннього неонатального періоду є ознаки порушення адаптації важкого ступеня в поєднанні з параклінічними показниками (стійкий гематологічний симптомокомплекс, біохімічні зрушення у вигляді гіпопротеїнемії, гіпербілірубінемії, гіперурикемії, ферментемії), що підтверджуються морфометричними змінами структури печінки (порушення ядерно-цитоплазматичних, стромально-паренхіматозних співвідношень), величиною індексу фетоплацентарної недостатності – понад 0,7.8. У новонароджених з порушенням адаптації розвиток патологічного інфекційного процесу характеризується розбалансуванням системи гомеостазу з виділенням 5 незалежних предикторів: зменшення СD3+ клітин менше 50%, зростання IL-1 вище 100 пг/мл, зростання рівня церулоплазміна вище 150 мг/л, еритроцитарного індексу інтоксикації вище 40% та індексу фетоплацентарної недостатності вище 0,4, що відповідає субкомпенсованій формі.9. У новонароджених з несприятливим наслідком інфекційної патології виділено незалежні параклінічні предиктори: СD4+ (порогове значення менше 25 %), ІЛ-1 (порогове значення в межах 400,0 пг/мл), ФНП- (порогове значення понад 120 пг/мл), МСМ/254 (порогове значення – понад 420 ум.од.), МСМ/280 (порогове значення – понад 200 ум.од.), ЕІІ (порогове значення більше 55%), рівень АЛТ (порогове значення більше 0,68 од/л) та індекс фетоплацентарної недостатності понад 0,7.10. Доведено терапевтичний ефект застосування в комплексному лікуванні новонароджених з перинатальною інфекційною патологією антигомотоксичних препаратів внаслідок стимуляції та регуляції діяльності внутрішньоклітинних ферментних систем, інактивації вільнорадикального окислення, що призводять до зменшення деструктивних змін. Застосування в комплексному лікуванні новонароджених з ознаками перинатальної інфекційної патології за наявності клініко-параклінічних характеритик патологічного процесу ІІ ступеня тяжкості, імуноглобулінів для внутрішньовенного введення сприяє купуванню активності запального процесу, за рахунок клітинно-опосередкованої цитотоксичності, модуляції рівня цитокінів, що приводить до зменшення глибини патологічного процесу. Комплексне поєднання імуноглобулінів для внутрішньовенного введення та метаболічної терапії у лікуванні новонароджених з прогностично несприятливими ознаками перинатальної інфекційної патології (бактеріальної та змішаної етіології), з малою масою при народженні, за наявності клітинно-гуморального дисбалансу, глибоких метаболічних зрушень ІІІ ст., забезпечує нормалізуючий вплив на стан клітинних мембран, сповільнює інтенсивність процесів ліпопероксидації, відновлює функціональні резерви антиоксидантної системи, стабілізує клітинний енергетичний метаболізм на фоні купування активності запального процесу.11. Застосування новонародженим раннього неонатального періоду з ознаками порушення адаптації коригуючих засобів (тіотріазолін, ентеросорбенти) зменшує клініко-параклінічні прояви виявлених порушень (стабілізація факторів антиоксидантного захисту, корекція імунологічного та метаболічного дисбалансу), що створює оптимальні умови для покращання виходжування такої категорії дітей та попередження розвитку перинатальної патології.12. Предиктори несприятливих наслідків щодо розвитку інфекційного процесу у новонароджених з порушенням адаптації та щодо летальності у групі пацієнтів з проявами інфекційного процесу – диференційовані. За допомогою опрацьованих багатофакторних моделей можна з точністю 94-96% прогнозувати можливість досягнення несприятливої кінцевої точки, і відповідно, виділити групу пацієнтів для проведення активної цілеспрямованої профілактики.**РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**1. У новонароджених з порушенням адаптації прогностично значущими чинниками щодо розвитку інфекційного процесу є гострі респіраторні захворювання та соматична патологія під час вагітності, брудні навколоплодові води, необхідність АВС-реанімаційних заходів, а також брадикардія з моменту народження, дихальні розлади з розвитком дихальної недостатності ІІ-ІІІ ст., синдроми пригнічення, судомний, температурна реакція. Наявність 3 і більше предикторів свідчить про несприятливий прогноз щодо розвитку інфекційного процесу.2. Серед параклінічних ознак для прогнозування розвитку інфекційного процесу у новонароджених з порушенням адаптації доцільно використовувати показник СD3+ (порогове значення менше 50 %), ІЛ-1 (з пороговим значенням – 100,0 пг/мл), рівень ЕІІ (порогове значення вище 40 %), церулоплазміна (порогове значення – понад 150 мг/л) на фоні індексу фетоплацентарної недостатності – більше 0,4.3. У новонароджених з перинатальною інфекційною патологією прогностично значущими чинниками несприятливого наслідку серед параклінічних параметрів є рівень АЛТ (вище 0,680 ммоль/л), СD4+ (менше 25%), ІЛ-1 (вище 400,0 пг/мл), ФНП- (вище 120 пг/мл), МСМ/254 (більше 420 ум.од.), МСМ/280 (більше 200ум.од.), ЕІІ (вище 55%) на фоні індексу фетоплацентарної недостатності – більше 0,7.4. Новонародженим з прогностично несприятливими клініко-параклінічними ознаками перинатальної інфекційної патології бактеріальної та змішаної етіології, з малою масою при народженні, при наявності клітинно-гуморального дисбалансу та глибоких метаболічних порушеннях ІІІ ст., доцільно в комплексному лікуванні використовувати імуноглобуліни для внутрішньовенного введення, в дозі 0,2 г/кг/ на добу, 2-4 трансфузії на курс, у поєднанні з метаболічною терапією. Тіотріазолін з розрахунку 7,5 мг/кг/добу парентерально впродовж 10 днів. Антигомотоксичні препарати: Traumeel S та Сoenzyme compositum в дозі 0,2 мл/кг/добу, парентерально або перорально, впродовж чотирьох–п’яти днів поспіль, з наступним переходом на один раз в три дні, тривалістю до 2 тижнів.5. Новонародженим з перинатальною інфекційною патологією з клініко- параклінічними ознаками патологічного процесу ІІ ступеня тяжкості рекомендовано в комплекс лікування включати антигомотоксичну терапію (Traumeel S та Сoenzyme compositum (за вище описаною методикою), оскільки модифікована схема лікування виявила достовірно (р<0,001) кращу клінічну та параклінічну ефективність, як при застосуванні традиційної терапії.1. Новонародженим з порушенням адаптації без ознак інфекційного процесу за наявності основних характеристик компенсованої стадії метаболічних та імунологічних зрушень доцільно застосовувати в реабілітаційному комплексі тіотріазолін та ентеросорбент. Тіотріазолін призначається в дозі 5 мг/кг/добу парентерально впродовж 5 днів, ентеросгель в дозі 1 г/кг/на добу в 2 прийоми перорально, 3 дні.
 |

 |